

■ 主 编 李 卫

# 医疗器械临床试验 统计方法

第 2 版



科学出版社

# 医疗器械临床试验统计方法

第2版

主 编 李 卫

科 学 出 版 社

北 京

## 内 容 简 介

本书详细介绍了医疗器械临床试验中涉及的统计学设计方法、计算原理、评价方法,以及统计分析软件实现过程及相关程序源代码。书中除将复杂的生物统计学计算原理结合通俗的医学语言进行详细的讲解之外,还对每一统计学分析方法均给出了医疗器械临床试验的实例,以方便读者理解及应用。

本书可满足政府法规部门医疗器械临床试验评审人员、临床科研人员及医疗器械生产厂家相关技术人员的需要,可作为其工具书;亦可作为大专院校有志从事临床研究研究生的教学参考书。

### 图书在版编目(CIP)数据

医疗器械临床试验统计方法/李卫主编.—2版.—北京:科学出版社,2016.9

ISBN 978-7-03-049914-1

I.医… II.李… III.医疗器械—临床应用—统计方法 IV.R197.39-32

中国版本图书馆CIP数据核字(2016)第219253号

责任编辑:路弘 董林 / 责任校对:张怡君

责任印制:赵博 / 封面设计:白亚萍

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

天津市新科印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2012年9月第一版 由人民军医出版社出版

2016年9月第二版 开本:787×1092 1/16

2016年9月第三次印刷 印张:17 1/4

字数:407 000

定价:68.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

## 编者名单

- 主 编 李 卫 中国医学科学院阜外医院 国家心血管病中心医学统计部  
副主编 李 宁 美国约翰·霍普金斯大学  
编 委 (按姓氏笔画排序)
- 王闯世 中国医学科学院阜外医院 国家心血管病中心医学统计部  
王 杨 中国医学科学院阜外医院 国家心血管病中心医学统计部  
王嘉琪 佳木斯大学医学院流行病与卫生统计系  
尹 潞 中国医学科学院阜外医院 国家心血管病中心医学统计部  
成小如 中国医学科学院阜外医院 国家心血管病中心医学统计部  
刘 佳 中国医学科学院阜外医院 国家心血管病中心医学统计部  
许毓君 中国医学科学院阜外医院 国家心血管病中心医学统计部  
孙业桓 安徽医科大学流行病与卫生统计系  
孙 怡 中国医学科学院阜外医院 国家心血管病中心医学统计部  
孙 毅 中国医学科学院阜外医院 国家心血管病中心医学统计部  
严若华 中国医学科学院阜外医院 国家心血管病中心医学统计部  
赵延延 中国医学科学院阜外医院 国家心血管病中心医学统计部  
贾 宣 中国医学科学院阜外医院 国家心血管病中心医学统计部  
郭 晋 首都医科大学统计教研室  
康小平 北京大学医学部统计教研室  
童新元 中国人民解放军总医院统计教研室

## 主 编 简 介

李卫, 国家心血管病中心医学统计部主任、中国医学科学院阜外医院研究员、博士生导师、香港中文大学公共卫生学院客座教授, 中国医疗器械行业协会数据分析专业委员会主任委员、美国临床试验协会会员、中国高血压联盟理事、中国临床试验数据管理学组及生物统计学组成员、国家食品药品监督管理总局(CFDA)药物及医疗器械临床试验评审专家, 国家科技部及国家卫计委等多部委评审专家。

长期致力于药物和医疗器械临床研究的设计、质量控制、数据管理及统计方法学研究。作为中国区总负责人, 负责国际多中心前瞻性队列“前瞻性城乡流行病学研究(PURE)”中国区的组织协调工作; 参加多项国家重大课题和数十项国内外多中心临床研究课题。在 *Lancet* 等国内外 SCI 收录杂志上发表文章数十篇, 主编及参与撰写论著多部。



# 序

近年来,我国医疗器械的研制和生产取得重大进展,随之而来的医疗器械临床试验领域也有了跨越式的发展,需要越来越多高水平的专业人员和相关行业的从业人员,例如生物统计师、医生、护士、临床监察员等参加到这项工作中来。但由于其专业性极强,当前从事本领域研究的人才匮乏,以及人才的培养需要一个过程,尤其至今尚没有一本适用的综合性书籍能够为这一领域的从业人员提供参考和指导,使新进入该行业的人员入门不易,在一定程度上制约了我国医疗器械临床试验的快速发展。作为我国第一批从事医疗器械临床试验的专业工作者,本人对此也深感忧虑。

该书主编李卫教授是资深生物统计学专家,为最早介入我国医疗器械临床试验领域,参与指导原则制定、指导或负责临床试验研究设计及产品评审的专家之一。该书作者均为在医疗器械临床试验领域有丰富经验并工作在第一线的生物统计学专家或临床试验管理人员。作者们本着为工作在一线的研究人员或管理者提供有价值的参考,并为行业培养新鲜血液的原则,结合多年的实际工作经验编写了该书。

该书与以往的关于生物统计的书籍相比,有如下鲜明特色:

首先,具有明确的针对性。该书内容主要针对医疗器械临床试验。当前介绍临床试验的书很多,但却很难找到一本涉及医疗器械临床试验方面的书籍。器械研究作为临床试验中很重要的一部分,医护人员、企业、研究者都需要掌握一定专门知识和技能,该书的实时出版正好满足了这一需要。

其次,具有广泛的实用性。书中的例子都是作者在实际工作中收集、整理和编排的,并非任意编造、天马行空,可以为读者在实际工作中遇到的问题提供有实用价值的参考和借鉴,做到有的放矢。该书也涵盖了医疗器械临床试验的方方面面,包括最新的法规、流程、操作、试验设计、常用统计学方法及合理应用等,为读者展开了一幅医疗器械临床试验的全景图。

最后,有确实的可操作性。该书大部分章节都附有 SAS 程序。做到理论与实践相结合,让读者可以亲身体验其中的魅力,实时操作,使系统的理论变成鲜活的实例,亲身体验整个过程,体验解决问题的快乐。

该书内容丰富、翔实,层次分明,深入浅出,理论与实践紧密结合,是一部难得的实用参考

书。可供从事医疗器械临床试验的各类研究人员、医生、生物统计学工作者、监察员、评审专家及制定和实施相关政策法规的官员借鉴、参考。并可为有志于从事医疗器械临床试验研究的年轻科研工作者、本科生及研究生打开一扇知识的大门。

希望该书的出版能为进一步提高我国医疗器械临床试验的水平及规范化做出贡献!



中国医学科学院阜外医院

# 前 言

按照《医疗器械临床试验质量管理规范》(2016年3月1日发布)第三条定义,医疗器械临床试验是指在经资质认定的医疗器械临床试验机构中,对拟申请注册的医疗器械在正常使用条件下的安全性和有效性进行确认或验证的过程。其目的是评价受试产品是否具有预期的安全性和有效性。由于临床试验通常是根据研究的目的,通过样本来研究器械对疾病及其预后等方面的作用,进而推论至整个目标人群,指导真实的临床实践,因此,一个好的医疗器械临床试验应能够提供最客观的安全性和有效性评价,否则无法将来自样本的研究结论推广至总体。生物统计学是一门能够对试验相关因素做出合理的、有效的安排,并最大限度地控制试验误差,提高试验质量,并对试验结果进行科学合理分析的学科。因此,生物统计学在医疗器械临床试验的全过程中有着不可缺少的重要作用,只有当研究结果既具有临床意义、又具有统计学意义时,才能够应用到真实的临床中,指导临床实践。

本书充分考虑了我国医疗器械临床研究的现状,参考了ICH E9文件及美国食品药品监督管理局(FDA)的医疗器械现行统计学指导原则,以临床试验的基本要求和统计学原理为重点,从生物统计学角度为医疗器械临床试验过程提供了一个全面的实施办法,包含了对医疗器械临床试验的总体考虑及试验设计时、试验实施过程中、试验结果分析和报告时的统计学问题,旨在为医疗器械注册申请人和临床试验的研究者在整个临床试验过程中如何进行设计、实施、质量控制、分析和安全性和有效性评价提供指导,以期保证医疗器械临床试验的科学性、严谨性和规范性,并力求符合中国国情,使之具有充分的可操作性。本书第1章介绍了医疗器械临床试验的管理规范及方案制定原则;第2章提纲挈领地介绍了医疗器械临床试验的主要内容;第三章详细介绍了试验设计方法;第四章详细介绍了多种样本量设计的方法,涵盖了多种医疗器械临床试验;第4~16章由简至繁介绍了各种医疗器械临床试验设计的原理及常用的统计分析方法,每种方法均以至少一项医疗器械临床试验为例,附带SAS<sup>®</sup>计算程序,便于读者操作理解;最后,第17~18章简要介绍了目前国际医疗器械临床试验领域普遍接受的两种特色的统计分析方法。

笔者长期致力于药物和医疗器械临床研究的设计、质量控制、数据管理及统计方法学研究。作为中国区总负责人,负责国际多中心前瞻性队列“前瞻性城乡流行病学研究(PURE)”



中国区的组织协调工作；参加多项国家重大课题和数十项国内外多中心临床研究课题。在 *Lancet* 等国内外 SCI 收录杂志上发表文章数十篇，主编及参与撰写论著多部。如果读者有进一步的学习和需求，如医疗器械临床试验研究设计、统计分析、科研课题合作研究及临床研究相关人员培训等，可以联系 [dengqing@mrbc-nccd.com](mailto:dengqing@mrbc-nccd.com)。

在本书即将出版之际，笔者真挚地感谢国家心血管病中心、中国医学科学院阜外医院原院长、中国心血管器械临床试验创始人、中国工程院院士高润霖教授为本书欣然作序；感谢美国约翰·霍普金斯大学客座教授李宁博士为本书审稿所付出的辛勤劳动；感谢北京大学医学院统计教研室康小平教授、安徽医科大学孙业桓教授、佳木斯大学医学院流行病学与卫生统计系王佳琪教授、中国人民解放军总医院童新元教授对本书部分章节的撰写和校改；感谢首都医科大学统计教研室郭晋、北京协和医学院阜外医院博士生陈涛及国家心血管病中心医学统计部王杨、尹潞、贾宣、孙毅、严若华、赵延延、王闯世、许毓君、刘佳和孙怡等对本书的撰写和反复修改；感谢科学出版社编辑的大力支持与热忱帮助。正是由于全体编委会同仁的积极参与、不懈努力与真心奉献，才使这本书能够顺利再版。

由于笔者水平有限，书中难免出现个别不成熟的想法，甚至谬误，恳请广大读者不吝赐教，以便今后再版时修正。

李 卫

国家心血管病中心医学统计部  
中国医学科学院阜外医院

# 目 录

|                               |      |
|-------------------------------|------|
| 第 1 章 医疗器械临床试验管理规范            | (1)  |
| 一、美国医疗器械临床试验管理                | (1)  |
| 二、我国医疗器械临床试验管理                | (3)  |
| 第 2 章 医疗器械临床试验主要内容            | (5)  |
| 一、医疗器械临床试验全过程                 | (5)  |
| 二、多中心临床试验                     | (6)  |
| 三、偏倚的控制——随机和盲法                | (7)  |
| 四、数据管理                        | (9)  |
| 五、监查、干预与随访                    | (10) |
| 六、病例报告表                       | (11) |
| 七、研究对象的选择与预试验                 | (12) |
| 八、观察指标和试验设计                   | (13) |
| 九、医疗器械临床试验的统计分析               | (16) |
| 第 3 章 医疗器械临床研究试验设计及研究假设       | (21) |
| 一、试验设计                        | (21) |
| 二、研究假设                        | (29) |
| 第 4 章 样本含量的估计                 | (36) |
| 一、检验效能与把握度                    | (36) |
| 二、优效性试验样本含量估计                 | (37) |
| 三、等效性试验含量估计                   | (39) |
| 四、非劣效试验样本含量估计                 | (41) |
| 五、单组目标值法试验样本含量估计              | (43) |
| 六、诊断试验样本含量估计                  | (44) |
| 七、配对或交叉设计资料假设检验时样本量的计算        | (45) |
| 八、多组平行组设计定量资料统计分析时样本含量估计      | (45) |
| 九、多组平行组设计定性资料(多个样本率)比较时样本含量估计 | (45) |
| 第 5 章 非诊断试验平行组设计定性资料的统计分析     | (47) |
| 一、描述性统计                       | (47) |
| 二、率的标准误与区间估计                  | (48) |
| 三、定性资料假设检验                    | (48) |

|                                       |       |
|---------------------------------------|-------|
| 四、平行组设计 $2 \times 2$ 列联表的假设检验(两组率的比较) | (50)  |
| 五、 $R \times C$ 列联表的假设检验              | (53)  |
| <b>第 6 章 非诊断试验平行组设计定量资料统计分析</b>       | (56)  |
| 一、描述性统计                               | (56)  |
| 二、假设检验                                | (60)  |
| 三、两组平行组设计定量资料的假设检验                    | (61)  |
| 四、多个平行组设计定量资料的假设检验                    | (67)  |
| <b>第 7 章 非诊断试验中的多重比较</b>              | (76)  |
| 一、多个平均值两两比较方法                         | (76)  |
| 二、多个平均秩的两两比较方法                        | (89)  |
| 三、定性资料的多重比较                           | (91)  |
| <b>第 8 章 非诊断试验交叉设计统计分析</b>            | (100) |
| 一、交叉试验设计概述                            | (100) |
| 二、 $2 \times 2$ 交叉试验计量资料的统计分析         | (101) |
| <b>第 9 章 非诊断试验析因设计统计分析</b>            | (109) |
| 一、析因设计定量资料的一元方差分析                     | (109) |
| 二、析因设计定量资料的多元方差分析                     | (112) |
| <b>第 10 章 非诊断试验重复测量设计统计分析</b>         | (116) |
| 一、重复测量设计定量资料的方差分析                     | (116) |
| 二、重复测量设计定量资料的一元协方差分析                  | (122) |
| 三、具有重复测量变量的高维列联表的统计分析                 | (125) |
| <b>第 11 章 非诊断试验单组目标值设计的评价方法</b>       | (128) |
| 一、方法介绍                                | (128) |
| 二、应用步骤                                | (128) |
| 三、检验假设与统计分析                           | (129) |
| 四、实例分析                                | (131) |
| 五、单组目标值设计方法的适用条件                      | (132) |
| <b>第 12 章 诊断试验的统计分析</b>               | (134) |
| 一、诊断试验的常用统计指标                         | (134) |
| 二、关于定性指标的一致性评价                        | (137) |
| 三、定量指标一致性的计算                          | (141) |
| 四、诊断试验 ROC 分析                         | (145) |
| <b>第 13 章 线性相关与回归分析</b>               | (150) |
| 一、线性相关分析的计算                           | (150) |
| 二、简单直线回归分析的计算                         | (152) |
| 三、相关 SAS 语句与程序                        | (154) |
| <b>第 14 章 多重线性回归分析</b>                | (157) |
| 一、多重线性回归模型的概念                         | (157) |
| 二、回归系数的估计与假设检验                        | (158) |

|   |       |
|---|-------|
| 三、回归变量的选择 .....   | (159) |
| 四、回归诊断 .....  | (161) |
| 第 15 章 Logistic 回归分析 .....  | (172) |
| 一、二值变量的 Logistic 回归分析 .....   | (172) |
| 二、有序变量的多重 Logistic 回归分析 .....                                       | (179) |
| 第 16 章 生存分析 .....   | (184) |
| 一、基本概念与统计描述 .....   | (184) |
| 二、生存率和生存曲线估计的非参数方法 .....  | (186) |
| 三、生存曲线比较 .....  | (191) |
| 四、Cox 回归模型 .....  | (193) |
| 五、参数回归 .....  | (201) |
| 第 17 章 倾向性得分 .....  | (213) |
| 一、基本概念 .....  | (213) |
| 二、倾向性得分的步骤 .....  | (214) |
| 三、倾向性得分的优缺点 .....   | (216) |
| 四、实例 .....  | (217) |
| 第 18 章 贝叶斯统计分析简介 .....  | (220) |
| 一、贝叶斯统计分析 .....   | (220) |
| 二、贝叶斯统计和传统的统计分析的区别 .....  | (220) |
| 三、贝叶斯统计的临床试验设计 .....  | (220) |
| 四、贝叶斯统计的临床试验分析 .....  | (221) |
| 参考文献 .....  | (223) |
| 附录 .....  | (225) |
| 附录 A 标准正态分布曲线下的面积 [ $\Phi(u)$ 值] .....                              | (225) |
| 附录 B $t$ 分布临界值表 .....   | (227) |
| 附录 C $\chi^2$ 分布临界值表 .....  | (229) |
| 附录 D $F$ 分布临界值(方差齐性检验用, 双侧概率为 0.05) .....                           | (231) |
| 附录 E $F$ 分布临界值表(方差分析用, $\alpha=0.05$ ) .....                        | (234) |
| 附录 F $\psi$ 值表(多个样本均数比较时所需样本例数的估计用 $\alpha=0.05, \beta=0.1$ ) ..... | (237) |
| 附录 G $\lambda$ 值表(多个样本率比较时所需样本例数的估计用 $\alpha=0.05$ ) .....          | (239) |
| 附录 H 相关系数 $r$ 临界值表 .....  | (241) |
| 附录 I Spearman 秩相关系数( $\rho_s=0$ 的界值表) .....                         | (243) |
| 附录 J 世界医学协会赫尔辛基宣言(节选) .....   | (245) |
| 附录 K 医疗器械临床试验规定 .....   | (248) |
| 附录 L 药物临床试验质量管理规范 .....   | (253) |

# 第 1 章 医疗器械临床试验管理规范

医疗器械是从事临床医疗诊断与治疗的必备手段,是发展现代临床医学的重要基础,直接关系到病人生命与健康。因此,医疗器械必须经过严格的安全性和有效性评价后方可上市,用于疾病的诊断与治疗。

医疗器械临床试验是指在由经国家食品药品监督管理总局(CFDA)资质认定的医疗器械临床试验机构中,对拟申请注册的医疗器械在正常使用条件下的安全性和有效性进行确认或者验证的过程。因此,临床试验的特征是根据有限的病人样本得出研究结果,对未来具有类似情况的病人总体做出统计学推断,以确认某一被试产品是否具有预期的安全性和有效性。由于临床试验直接涉及病人,因此,在考虑临床试验的科学性的同时,还应更多地考虑到受试者的权益。因此,医疗器械临床试验既有法规方面的考虑,又有科学性和伦理学方面的考虑。

我国在 2000 年颁布《医疗器械监督管理条例》,继而公布的《医疗器械注册管理办法》《医疗器械临床试验规定》(局令第 5 号)等法律法规,最新于 2016 年 3 月 1 日公布了《医疗器械临床试验质量管理规范》已经 CFDA 局务会议、国家卫生和计划生育委员会主任会议审议通过,并将于 2016 年 6 月 1 日起施行。从 2014 年开始多次发布更新了关于医疗器械分类、试验规范等医疗器械准入市场前应当通过临床试验,同时提出了医疗器械临床试验的基本要求、具体办法及实施细则,从而规范了医疗器械的临床试验。本章主要叙述国内外医疗器械临床试验管理和关于医疗器械注册时对临床试验资料的要求等规定,并重点就医疗器械临床试验设计中的统计学问题进行讨论,使企事业单位法规注册部门及医疗器械临床试验工作者能基本了解医疗器械注册在临床试验管理方面的要求。

## 一、美国医疗器械临床试验管理

美国是国际上最早对医疗器械临床试验进行规范化的国家。美国食品药品监督管理局(FDA)美国食品、药品和化妆品法 520(g)条和医疗器械安全法有“研究器械豁免”IDE(investigational device exemption)法规,对医疗器械临床研究提出了要求。IDE 是美国 FDA 对医疗器械进行上市前审批(PMA)和 510(k)审查过程中一个重要环节,它涵盖了医疗器械临床研究(clinical investigation clinical trial)的规定。IDE 要求通过实施临床研究获得产品的安全性和有效性资料。

### (一) 临床研究法规

在 IDE 法规中对临床研究进行了规范,明确了哪些医疗器械需要进行临床研究,以及如何如何进行临床研究。在 IDE 法规要求下,制定了良好临床实践规范(good clinical practice, GCP),进一步明确了如何进行临床研究。随后,欧共体和日本也相应制定了与美国类似的 GCP 原则。IDE 法规含有如下内容:①有重大风险及无重大风险的医疗器械临床研究的要

求;②如何完成 IDE 申请;③保护受试者权益,建立伦理委员会(ethics committees, EC)或学术审查委员会(institutional review boards, IRBs);④规定申办者、监查员和研究者的职责。

在执行 IDE 法规时,还需要特别注意:在临床研究中需要有科学的证据支持器械的有效性;需要有很好的病历档案;需要有准备上市器械的使用说明,如手术方法及其经验。

(二)临床研究分类和要求

按 IDE 要求,任何一个医疗器械在进入临床研究前都要向 FDA 进行申请。也就是说在美国不经过适当的 FDA IDE 要求的程序及审批,就不能进行医疗器械的临床研究。图 1-1 和表 1-1 是 IDE 对不同风险医疗器械进行临床研究的分类和要求。



图 1-1 进行临床研究的医疗器械分类

表 1-1 IDE 对医疗器械临床研究的要求

| 非重大风险的医疗器械   | 重大风险的医疗器械  |
|--|--|
| 在器械的标签上必须标明名称、生产厂家地址、数量、适应证(相对适应证)、风险、副作用、其他器械或设备的干扰和声明:“警告:研究用器械,按美国法律只能用于研究” | 在器械的标签上必须标明名称、生产厂家地址、数量、适应证(相对适应证)、风险、副作用、其他器械或设备的干扰和声明:“警告:研究用器械,按美国法律只能用于研究” |
| IRBs 审批  | IRBs 审批  |
| 接到的同意文件  | FDA 审批   |
| 监查研究的单位  | 接到的同意文件  |
| 研究记录的保持和保留   | 监查研究的单位  |
|  | 研究记录的保持和保留   |
|  | 临床研究报告   |
| 审计单位   | 审计单位   |
| 不能以任何方式促使器械进入市场或商业化  | 不能以任何方式促使器械进入市场或商业化  |
| 要严格按方案进行,不能非法延长研究时间  | 要严格按方案进行,不能非法延长研究时间  |

(三)具有重大风险的医疗器械临床研究

具有重大风险的医疗器械除得到 IRBs 批准外,还必须向 FDA 提出申请,并得到 FDA 批准后才能进行临床研究。向 FDA 申请的资料应包括以下内容。

1. 申请者的名称和地址。
2. 申请前已完成的研究报告。

3. 已完成的研究方案或总结。
4. 对方法、设备、所用对照、操作过程、储存、安装的详细描述。
5. 研究者的同意书。
6. 列出研究者的名字和地址。
7. 以一种声明或基本的综述表并带有签字的同意书作为证明。
8. 列出 IRBs 成员名单和他们的地址。
9. 已确认的临床研究单位。
10. 如果有的话,注明付费价格。
11. 说明产品不能出售或商业化。
12. 遵守美国环境保护法律方面的说明;器械标识。
13. 临床研究受试者的资料。

以上仅是基本要求,根据器械的复杂程度和具体情况,可能还有增加。

在临床研究中,若临床研究方案发生重大变化,要向 FDA 申报,并要取得 FDA 同意。

在所有 510(k)审查中约有 20% 的医疗器械需要提交临床研究资料。510(k)中的医疗器械临床研究资料只是为了证明其与另一已上市的器械具有相同的性能。FDA 不认为 510(k)中的临床研究资料可证明该器械的绝对安全和有效。

对于不同分类的医疗器械,临床研究资料在安全性和有效性方面应等同或优于另一同样用途的已上市器械的要求是不同的。例如,要制定外科用腹腔镜的等同性就不需或仅需少量的临床研究资料;相反,要证明置入式心脏起搏器的等同性就需要大量的临床研究资料。

对于 PMA(上市前审批)的医疗器械,必须要有临床研究资料,以证明该类器械的安全性和有效性。

## 二、我国医疗器械临床试验管理

### (一) 医疗器械临床试验要求

未在境内外批准上市的新产品,安全性以及性能尚未经医学证实的,临床试验方案设计时应当先进行探索性试验,待初步确认其安全性后,再根据统计学要求确定样本量开展后续临床试验。

针对于已有同类产品在国内上市的未注册的医疗器械根据 CFDA 的法规和相应的指导原则进行临床试验,针对第三类医疗器械、列入国家大型医用设备配置管理品目的医疗器械开展临床试验严格的管理。

### (二) 医疗器械临床试验监管要求

在新的《医疗器械临床试验质量管理规范》中特别增加了由省级以上食品药品监督管理部门负责对医疗器械临床试验的监督管理;卫生计生主管部门在职责范围内加强对医疗器械临床试验的管理的新型监管模式;同时增加食品药品监督管理部门、卫生计生主管部门应当建立医疗器械临床试验质量管理信息通报机制,加强第三类医疗器械、列入国家大型医用设备配置管理品目的医疗器械开展临床试验审批情况及相应的临床试验监督管理数据的信息通报。

### (三) 医疗器械临床试验申办方要求

在新的《医疗器械临床试验质量管理规范》中增加了申办方的职责。申办方通常为医疗器械生产企业,如为境外机构,应当按规定在我国境内指定代理人。申办方不仅要负责发起、申

请、组织、监查临床试验,并对临床试验的真实性、可靠性负责,而且需要负责组织制定和修改研究者手册、临床试验方案、知情同意书、病例报告表、有关标准操作规程其他相关文件,并负责组织开展临床试验所必需的培训。另外,申办者应当对临床试验承担监查责任,并选择符合要求的监查员履行监查职责。

#### (四) 医疗器械临床试验研究者及机构的要求

医疗器械临床试验应当在 2 个或 2 个以上医疗器械临床试验机构中进行。临床试验机构在接受临床试验前,应当根据试验用医疗器械的特性,对相关资源进行评估,以决定其资质可接受该临床试验,且设施和条件应当满足安全有效地进行临床试验的需要。研究者应当具备承担该项临床试验的专业特长、资格和能力,并经过培训。

医疗器械临床试验管理部门应当在 24h 内书面报告相应的伦理委员会以及临床试验机构所在地省、自治区、直辖市食品药品监督管理部门和卫生计生主管部门。对于死亡事件,临床试验机构和研究者应当向伦理委员会和申办者提供所需要的全部资料。

试验方案由申办者组织制定并经各临床试验机构及研究者共同讨论认定,且明确牵头单位临床试验机构的研究者为协调研究者;协调研究者负责临床试验过程中各临床试验机构间的工作协调,并与申办者共同对整个试验的实施负责;各临床试验机构研究者应当分别出具临床试验小结,连同病例报告表按规定经审核后交由协调研究者组织汇总完成临床资料的总结工作。

#### (五) 医疗器械临床试验受试者和伦理要求

医疗器械临床试验应当遵循《世界医学大会赫尔辛基宣言》确定的伦理准则。伦理委员会应当从保障受试者权益的角度严格审议试验方案;参与临床试验的各方应当按照试验中各自的职责承担相应的伦理责任。

伦理委员会应当对本临床试验机构的临床试验进行跟踪监督,发现受试者权益不能得到保障等情形,可以在任何时间书面要求暂停或者终止该项临床试验。被暂停的临床试验,未经伦理委员会同意,不得恢复。

多中心临床试验的伦理审查应当由牵头单位伦理委员会负责建立协作审查工作程序,保证审查工作的一致性和及时性。各临床试验机构试验开始前应当由牵头单位伦理委员会负责审查试验方案的伦理合理性和科学性,参加试验的其他临床试验机构伦理委员会在接受牵头单位伦理委员会审查意见的前提下,可以采用会议审查或者文件审查的方式,审查该项试验在本临床试验机构的可行性,包括研究者的资格与经验、设备与条件等,一般情况下不再对试验方案设计提出修改意见,但是有权不批准在其临床试验机构进行试验。



## 第 2 章 医疗器械临床试验主要内容

按照国家食品药品监督管理局、中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会第 25 号令(二零一六年三月二十三日)《医疗器械临床试验质量管理规范》定义,医疗器械临床试验是指:在经资质认定的医疗器械临床试验机构中,对拟申请注册的医疗器械在正常使用条件下的安全性和有效性进行确认或者验证的过程。其目的是评价受试产品是否具有预期的安全性和有效性。

由于临床试验通常是根据研究的目的,通过样本来研究器械对疾病及其预后等方面的作用,而一个好的医疗器械临床试验应能够提供最客观的安全性和有效性评价。因此,医疗器械临床试验设计必须应用统计学原理对试验相关的因素做出合理的、有效的安排,并最大限度地控制试验误差,提高试验质量,并对试验结果进行科学合理的分析,在保证试验结果科学、准确、可信的同时,尽可能做到高效、快速、经济。因此,生物统计学在医疗器械临床试验的全过程中有着不可缺少的重要作用,只有当研究结果既具有临床意义,又具有统计学意义时,该器械才能获得批准。

生物统计学原则应贯穿在医疗器械临床试验的全过程(包括研究方案设计、试验实施、质量控制、数据管理及统计分析)中。应由熟悉被试产品的、具有生物统计学资质的、专业的生物统计学人员,采用国内外公认的经典的统计分析方法和统计分析软件对医疗器械临床试验中数据进行统计分析。

本文充分考虑了我国医疗器械临床研究的现状,参考了 ICH E9 文件及美国食品药品监督管理局(FDA)的医疗器械现行统计学指导原则,以临床试验的基本要求和统计学原理为重点,从生物统计学角度为医疗器械临床试验过程提供了一个全面的实施办法,包含了对医疗器械临床试验的总体考虑及试验设计时、试验实施过程中、试验结果分析和报告时的统计学问题,旨在为医疗器械注册申请人和临床试验的研究者在整个临床试验过程中如何进行设计、实施、质量控制、分析和安全性和有效性评价提供指导,以期保证医疗器械临床试验的科学性、严谨性和规范性,并力求符合中国国情,使之具有充分的可操作性。

### 一、医疗器械临床试验全过程

医疗器械临床试验的主要目标是寻找是否存在其风险/效益比可接受的、使用安全有效的器械,同时还要确定该器械可能受益的特定人群及使用适应证(美国食品药品监督管理局定义)。为达到以上总体目标,需要设计具有特定目的的临床试验。

首先,应有一个详尽的临床试验研究方案,在每一个临床试验中,与该临床研究有关的所有设计、实施、质控及拟采用的统计分析方法等细节均应在试验开始前的临床试验方案中予以明确说明。